



PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C12N 15/12, 15/11, C07K 14/81, 16/38, A61K 31/70, 38/57, 48/00, G01N 33/68, C07H 21/04	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/33974 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 8. Juli 1999 (08.07.99)		
<table style="width: 100%; border: none;"><tr><td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;">(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/08424 (22) Internationales Anmeldedatum: 23. Dezember 1998 (23.12.98) (30) Prioritätsdaten: 197 57 572.2 23. Dezember 1997 (23.12.97) DE 198 00 363.3 8. Januar 1998 (08.01.98) DE (71)(72) Anmelder und Erfinder: FORSSMANN, Wolf-Georg [DE/DE]; Feodor-Lynen-Strasse 31, D-30625 Hannover (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MÄGERT, Hans-Jürgen [DE/DE]; Moltkeplatz 8, D-30163 Hannover (DE). STÄNDKER, Ludger [DE/DE]; Dohmeyer Weg 25, D-30625 Hannover (DE). KREUTZMANN, Peter [DE/DE]; Rautenbreite 11, D-39116 Magdeburg (DE). (74) Anwälte: MEYERS, Hans-Wilhelm usw.; Postfach 10 22 41, D-50462 Köln (DE).</td><td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;">(81) Bestimmungsstaaten: CA, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></td></tr></table>			(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/08424 (22) Internationales Anmeldedatum: 23. Dezember 1998 (23.12.98) (30) Prioritätsdaten: 197 57 572.2 23. Dezember 1997 (23.12.97) DE 198 00 363.3 8. Januar 1998 (08.01.98) DE (71)(72) Anmelder und Erfinder: FORSSMANN, Wolf-Georg [DE/DE]; Feodor-Lynen-Strasse 31, D-30625 Hannover (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MÄGERT, Hans-Jürgen [DE/DE]; Moltkeplatz 8, D-30163 Hannover (DE). STÄNDKER, Ludger [DE/DE]; Dohmeyer Weg 25, D-30625 Hannover (DE). KREUTZMANN, Peter [DE/DE]; Rautenbreite 11, D-39116 Magdeburg (DE). (74) Anwälte: MEYERS, Hans-Wilhelm usw.; Postfach 10 22 41, D-50462 Köln (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: CA, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/08424 (22) Internationales Anmeldedatum: 23. Dezember 1998 (23.12.98) (30) Prioritätsdaten: 197 57 572.2 23. Dezember 1997 (23.12.97) DE 198 00 363.3 8. Januar 1998 (08.01.98) DE (71)(72) Anmelder und Erfinder: FORSSMANN, Wolf-Georg [DE/DE]; Feodor-Lynen-Strasse 31, D-30625 Hannover (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MÄGERT, Hans-Jürgen [DE/DE]; Moltkeplatz 8, D-30163 Hannover (DE). STÄNDKER, Ludger [DE/DE]; Dohmeyer Weg 25, D-30625 Hannover (DE). KREUTZMANN, Peter [DE/DE]; Rautenbreite 11, D-39116 Magdeburg (DE). (74) Anwälte: MEYERS, Hans-Wilhelm usw.; Postfach 10 22 41, D-50462 Köln (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: CA, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>			
(54) Title: SERINE PROTEINASE INHIBITORS (54) Bezeichnung: SERIN-PROTEINASE-INHIBITOREN (57) Abstract <p>The invention relates to a serine proteinase inhibitor, characterised in that it has a domain with four cysteines, with a sequence of 13 amino acids located between the first cysteine and the second cysteine, a sequence of 18 amino acids located between the second cysteine and the third cysteine and a sequence of 2 amino acids located between the third cysteine and the fourth cysteine. The inventive serine proteinase inhibitors can be used for treating inflammatory diseases such as acute or chronic cervical inflammations or tonsillitis, and for preventing pulmonary emphysema.</p> (57) Zusammenfassung <p>Serin-Proteinase-Inhibitor, dadurch gekennzeichnet, dass der Serin-Proteinase-Inhibitor eine Domäne mit vier Cysteinen enthält, wobei sich zwischen dem ersten und zweiten Cystein eine Sequenz von 13 Aminosäuren befindet, sich zwischen dem zweiten und dritten Cystein eine Sequenz von 18 Aminosäuren befindet und sich zwischen dem dritten und vierter Cystein eine Sequenz von 2 Aminosäuren befindet. Die Serin-Proteinase-Inhibitoren können für die Behandlung entzündlicher Erkrankungen wie z.B. akuter oder chronischer Cervixentzündungen oder Tonsillitis verwandt werden sowie für die Prophylaxe der Lungenemphysebildung.</p>				

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Serin-Proteinase-Inhibitoren

Die Erfindung betrifft Serin-Proteinase-Inhibitoren, cDNA kodierend für Serin-Proteinase-Inhibitoren, Arzneimittel enthaltend die Inhibitoren oder deren codierende Nucleinsäure, Verwendungen der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung verschiedener Indikationen, Antikörper oder Antikörperfragmente gegen Epitope der erfindungsgemäßen Verbindungen, Poly- oder Oligonucleotide, die mit Genen der erfindungsgemäßen Verbindungen hybridisieren, ein Diagnostikum zum Aufspüren der erfindungsgemäßen Verbindungen, sowie Arzneimittel enthaltend Antikörper oder Poly- oder Oligonucleotide gemäß der Erfindung.

Proteolytische Prozesse spielen in allen Organismen eine bedeutende physiologische Rolle, wobei zwischen unspezifischen und spezifischen proteolytischen Reaktionen zu unterscheiden ist. Zu den ersten gehören beispielsweise der Nahrungsaufschluß im Verdauungstrakt durch Endopeptidasen sowie der intrazelluläre Abbau verbrauchter endogener Substanzen und phagozytierten Materials durch lysosomale Proteinasen. Spezifische Proteolysen dienen meistens der Überführung eines Proenzym in die aktive Form wie bei der

- 2 -

Überführung von Trypsinogen in Trypsin und Chymotrypsinogen in Chymotrypsin sowie bei den Kallikrein-Kinin-Kaskaden und der Blutgerinnungskaskade. Je nach Beschaffenheit des reaktiven Zentrums der daran beteiligten Proteinasen werden diese in die Klassen der Serin-Proteinasen (z.B. Chymotrypsin, Trypsin, Elastase und Kathepsin G), der Aspartat-Proteinasen (z.B. Kathepsin D, Kathepsin E und Pepsin), der Cystein-Proteinasen (z.B. Kathepsin B, Kathepsin H und Kathepsin L) und der Metallo-Proteinasen (z.B. Kollagenase und Thermolysin) unterteilt.

Um die oft kaskadenartig verlaufenden proteolytischen Prozesse gegenregulieren zu können, verfügt der Organismus über eine Reihe von anderen Proteinen, den Proteinase-Inhibitoren (zur Übersicht siehe Laskowski und Kato, 1980 und Bode und Huber, 1992). So schützen die in der Leber synthetisierten, humanen Plasma-Proteinase-Inhibitoren α_1 -Antichymotrypsin und α_1 -Proteinase-Inhibitoren das Lungengewebe vor unspezifischem Angriff durch die Proteinasen Kathepsin G bzw. Elastase aus polymorphkernigen Lymphozyten. Bei einem Ungleichgewicht zwischen Proteinasen und ihren spezifischen Inhibitoren kann es zum Auftreten pathologischer Effekte kommen. Ein übermäßiges Verhältnis von Elastase zu α_1 -Proteinase-Inhibitor erhöht beispielsweise bei Patienten mit genetisch bedingtem Mangel an diesem Faktor das Risiko der Bildung eines Lungenemphysems um ca. 20 bis 30fach gegenüber der Normalbevölkerung (Carrel und Owen, 1980). Bei Rauchern wird die Emphysembildung mittels Oxidation der im reaktiven Zentrum des α_1 -Proteinase-Inhibitors befindlichen Aminosäure Methionin durch im Zigarettenrauch enthaltene Oxidantien begünstigt (Miller und Kuschner, 1969; Ohlsson et al., 1980). Auch im Falle der Infektion mit Gram-negativen Bakterien können deren Endotoxine eine Desintegration von Phagozyten und damit die Ausschüttung lysosomaler Proteinasen verursachen, was durch den erhöhten Verbrauch an Proteinase-Inhibitoren unkontrollierte Gewebsschädigung und Entzündungen verursachen kann. Aus diesem Grund besitzen bestimmte

- 3 -

Proteinase-Inhibitoren ein hohes therapeutisches Potential (siehe z.B. Fritz, 1980).

Das der Erfindung zugrunde liegende technische Problem besteht darin, weitere Inhibitoren von Serin-Proteinasen zur Verfügung zu stellen. Des weiteren sollten die für die erfindungsgemäßen Inhibitoren kodierenden Gene bzw. cDNA zur Verfügung gestellt werden.

Spezifisches Merkmal der erfindungsgemäßen Serin-Proteinase-Inhibitoren ist, daß der Serin-Proteinase-Inhibitor eine Domäne mit vier Cysteinen aufweist und sich zwischen dem ersten und einem zweiten Cystein eine Sequenz von 0 bis 20 Aminosäuren befindet oder der Serin-Proteinase-Inhibitor eine Domäne mit sechs Cysteinen aufweist und sich zwischen dem ersten und zweiten Cystein eine Sequenz von 7 bis 20 Aminosäuren befindet.

Bevorzugterweise befindet sich zwischen einem ersten und einem zweiten Cystein eine Sequenz von 13 Aminosäuren und/oder zwischen einem zweiten und einem dritten Cystein eine Sequenz von 18 Aminosäuren und/oder zwischen einem dritten und vierten Cystein eine Sequenz von 2 Aminosäuren.

Es wird insbesondere bevorzugt, daß die Sequenz zwischen einem ersten und zweiten Cystein ausgewählt wird aus

HEFQAFMKN GKLF,	SEYRKS RKN GR LF,
DDFKKGERDGD FI,	SEFRDQVRNGT LI,
SAFRPFVRNGRLG,	SEYRHYVRNGRLP,
KEYEKQVRNGRLF,	DEFRRLLQNGKLF,
SQYQNQAKNGILF,	AEYREQMKNGR LS oder
NEYRKLVRNGKLA,	DEFRSQMKN GK LI

und/oder die Sequenz zwischen einem zweiten und dritten Cystein ausgewählt wird aus

- 4 -

PQDKKFFQSLDGIMFINK,	TRENDPIQGPDPGKMHGNT,
TRENDPVLGPDGKTHGNK,	TREHNPVRGPDGKMHGNK,
TRESDPVRGPDGRMHGNK,	TRENDPIEGLDGKIHGNT,
TRENDPIRGPDPGKMHGNL,	TRENDPVRGPDGKTHGNK,
TRENDPIQGPDPGKVHGNT,	TRESDPVRDADGKSYNNQ oder
	TRESDPVRGPDGKTHGNK

und/oder die Sequenz zwischen einem dritten und vierten Cystein ausgewählt wird aus

AT, AL, AM, SM oder TM.

Besonders bevorzugt wird, daß der erfindungsgemäße Serin-Proteinase-Inhibitor einer der Formeln

R_1 -C-HEFQAFMKNGKLF-C-PQDKKFFQSLDGIMFINK-C-AT-C- R_2
 R_1 -C-DDFKKGERDGDFI-C-PDYEAACGTDGKTYDNR-C-AL-C- R_2
 R_1 -C-SAFRPFVRNGRLG-C-TRENDPVLGPDGKTHGNK-C-AM-C- R_2
 R_1 -C-KEYEKQVRNGRLF-C-TRESDPVRGPDGRMHGNK-C-AL-C- R_2
 R_1 -C-SQYQNQAKNGILF-C-TRENDPIRGPDPGKMHGNL-C-SM-C- R_2
 R_1 -C-NEYRKLVRNGKLA-C-TRENDPIQGPDPGKVHGNT-C-SM-C- R_2
 R_1 -C-SEYRKSRRKNGRLF-C-TRENDPIQGPDPGKMHGNT-C-SM-C- R_2
 R_1 -C-SEFRDQVRNGTLI-C-TREHNPVRGPDGKMHGNK-C-AM-C- R_2
 R_1 -C-SEYRHYVRNGRLP-C-TRENDPIEGLDGKIHGNT-C-SM-C- R_2
 R_1 -C-DEFRRLLQNGKLF-C-TRENDPVRGPDGKTHGNK-C-AM-C- R_2
 R_1 -C-AEYREQMKNGRLS-C-TRESDPVRDADGKSYNNQ-C-TM-C- R_2
 R_1 -C-DEFRSQMKNKGLI-C-TRESDPVRGPDGKTHGNK-C-TM-C- R_2 ,

worin R_1 NH_2 , eine Aminosäure oder ein Peptid mit bis zu 100 Aminosäuren ist und R_2 $COOH$, $CONH_2$, eine Aminosäure oder ein Peptid mit bis zu 100 Aminosäuren ist, entspricht.

Es ist weiterhin bevorzugt, daß die Serin-Proteinase ein oder mehrere Disulfidbrücken aufweist. Dabei ist besonders bevorzugt, daß er zwischen dem ersten und vierten Cystein und/oder dem zweiten und dritten Cystein eine Disulfidbrücke aufweist oder daß er zwischen dem ersten und fünften Cystein und/oder

- 5 -

dem zweiten und vierten Cystein und/oder dem dritten und sechsten Cystein eine Disulfidbrücke aufweist.

Bevorzugte Vertreter der erfindungsgemäßen Serin-Proteinase-Inhibitoren sind die Verbindungen HF 6479 und HF 7665 sowie Fragmente der Proteine VAKTI-1 und VAKTI-2 gemäß den Figuren 1 und 2.

Aus den Figuren 1 bis 3 lassen sich neben der Aminosäuresequenz der erfindungsgemäß bevorzugten Verbindungen auch weitere Informationen bezüglich der cDNA, die für die erfindungsgemäßen Verbindungen kodiert, entnehmen. Insbesondere werden die entsprechenden Motive und Primer hybridisierenden Stellen angegeben.

Die erfindungsgemäße Verbindung HF 3479 weist eine Masse von 6.479 Dalton auf, diejenige von HF 7665 beträgt 7.665 Dalton, beide wurden aus Hämofiltrat aufgereinigt.

Erfindungsgemäß beansprucht wird auch eine cDNA, kodierend für die erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere eine cDNA mit der Nucleinsäuresequenz gemäß Figuren 1 bis 2.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind als Arzneimittel geeignet. Gegebenenfalls werden sie zusammen mit pharmazeutisch verträglichen Trägerstoffen appliziert.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel enthaltend die erfindungsgemäßen Proteinase-Inhibitoren werden vorzugsweise in Mengen von 1 bis 100 mg/kg Körpergewicht des Patienten verabreicht. Als Verabreichungsform kommen alle galenischen Zubereitungen für Peptidwirkstoffe in Frage. Die Arzneimittel enthaltend Nucleinsäuren gemäß der Erfindung werden vorzugsweise in Mengen von 0,1 bis 100 mg/kg Körpergewicht eines entsprechenden Patienten verabreicht. Hier kommen als galenische Verabreichungsformen solche in Betracht, die zur Applikation von Nucleinsäuren geeignet sind, ohne daß die Nucleinsäuren

vor Erreichen des Wirkortes durch Stoffwechseleinflüsse unwirksam gemacht werden. Als galenische Verabreichungsform können z.B. Liposomen eingesetzt werden, in denen die Nucleinsäuren befindlich sind.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen kommen insbesondere zur Behandlung von akuten oder chronischen Cervixentzündungen, Entzündungen der Bartholinschen Drüsen oder anderer vaginaler Bereiche, Tonsillitis, Pharyngitis und Laryngitis, mit exzessiver Schleimbildung verbundener akut oder chronisch entzündlicher Prozesse und sich daraus ergebender akuter Not-situationen, postoperativer Blutungen aufgrund Hyperfibrinolyse sowie zur Prophylaxe der Lungenemphysembildung bei α_1 -Proteinase-Inhibitor-mangel in Betracht.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können bei Mangel an Serin-Proteinase-Inhibitoren verabreicht werden, um endogene Defizite auszugleichen. Die Nucleinsäuren können, direkt oder an geeignete Vehikel gekoppelt, auch zum Einsatz in der Gentherapie gelangen. Als geeignete Vektoren kommen insbesondere attenuierte Adenoviren, in die entsprechenden Gene inkorporiert werden, in Frage.

Die erfindungsgemäßen Polypeptide, insbesondere VAKTI-I und VAKTI-II, können zur Herstellung von Antikörpern oder Antikörperfragmenten dienen. Diese werden in einfacher Weise durch Immunisierung geeigneter Säuger hergestellt. Durch an sich bekannte Operationen können die Antikörper auch humanisiert werden, so daß diese Antikörper ebenfalls zum therapeutischen Einsatz gelangen können. Antikörper oder Antikörperfragmente können dann zur Regulation von Erkrankungen eingesetzt werden, bei denen die Proteinase-Inhibitoren pathologisch exprimiert werden. Ebenso können zu den erfindungsgemäßen Nucleinsäuren komplementäre Antisense-Nucleinsäuren zum therapeutischen Einsatz bei Überexpression der Proteinase-Inhibitor-Genen eingesetzt werden.

- 7 -

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind in einfacher Weise durch an sich bekannte Methoden der Peptid- bzw. Nucleotidsynthese herstellbar. Einer gentechnischen Herstellung der Verbindungen steht ebenfalls nichts im Wege.

Der Fachmann erkennt, daß bei den Polypeptiden gemäß der Erfindung auch Fragmente verwendet werden können, sofern sie die inhibitorischen Eigenschaften der Serin-Proteinase-Inhibitoren beibehalten. Das Auffinden solcher Fragmente ist dem Fachmann bekannt. So erfolgt dies beispielsweise durch gezielte enzymatische Spaltung der erfindungsgemäßen Verbindungen. Es können auch in den Seitenketten modifizierte Aminosäuren eingesetzt werden. Auch N- und C-terminal modifizierte Polypeptide kommen in Betracht. Insbesondere können phosphorylierte, glycosylierte, methylierte, acetylierte oder in ähnlicher Weise modifizierte Polypeptide eingesetzt werden, sofern sie die Wirkung der Serin-Proteinase-Inhibitoren nicht relevant beeinträchtigen.

Bei den Nucleinsäuren gemäß der Erfindung kommen auch Derivate in Betracht, die je nach Codon Usage modifizierte Tripletstrukturen aufweisen. Desweiteren sind als Nucleinsäuren gemäß der Erfindung auch solche zu verstehen, die durch Nucleasen gegenüber den nativen Verbindungen weniger stark abgebaut werden, beispielsweise die entsprechenden SODN-Derivate, die in der Antisense-Technologie üblicherweise eingesetzt werden, um die Antisense-Strukturen gegenüber enzymatischen Angriffen stabiler auszugestalten.

Auch mit den Polypeptiden homologe Strukturen kommen in Betracht. Dies sind insbesondere Polypeptidstrukturen, bei denen Aminosäuren ausgetauscht sind. So können beispielsweise konservative Aminosäuresubstitutionen in hochkonservierten Regionen wie folgt berücksichtigt werden: Jede Isoleucin-, Valin- und Leucin-Aminosäure kann gegen eine andere dieser Aminosäuren ausgetauscht sein, Aspartat kann gegen Glutamat und umgekehrt ausgetauscht sein, Glutamin gegen Asparagin

und umgekehrt, Serin gegen Trionin und umgekehrt. Konservative Aminosäuresubstitutionen in weniger hochkonservierten Regionen können wie folgt sein: Jede der Aminosäuren Isoleucin, Valin und Leucin gegen jede andere Aminosäuren, Aspartat gegen Glutamat und umgekehrt, Glutamin gegen Asparagin und umgekehrt, Serin gegen Theonin und umgekehrt, Glycin gegen Alanin und umgekehrt, Alanin gegen Valin und umgekehrt, Methionin gegen jede der Aminosäuren Leucin, Isoleucin oder Valin, Lysin gegen Arginin und umgekehrt, eine der Aminosäuren Aspartat oder Glutamat gegen eine der Aminosäuren Arginin oder Lysin, Histidin gegen eine der Aminosäuren Arginin oder Lysin, Glutamin gegen Glutamat und umgekehrt und Asparagin gegen Aspartat und umgekehrt.

Die Wirkungsweise der erfindungsgemäßen Peptide wird durch das folgende Beispiel erläutert.

Beispiel

Messung der Proteinase Inhibition durch HF 7665

Meßansatz:

84 µl	Meßpuffer (0,1 M HEPES, pH 7.5; 0,5 M NaCl ₂)
1 µl	Trypsin (1 mg/ml in 1 mM HCl, 20 mM CaCl ₂)
5 µl	L-BABNA (6 mg/ml N α -Benzoyl-L-Arginine-p-Nitro-anilide Hydrochloride)
10 µl	Proteinase-Inhibitor (10 µM bzw. 75 µg/ml HF 7665 in H ₂ O).

Die Reaktion wurde durch Zugabe des chromogenen Substrates gestartet und der Substratumsatz mittels Photometer bei $\lambda = 405$ nm verfolgt. Nach ca. fünf Minuten wurden 10 µl Proteinase-Inhibitor bzw. entsprechende Kontrollen dazugegeben und der weitere Extinktionsverlauf beobachtet.

Es konnte gezeigt werden, daß HF 7665 in einer Endkonzentration von ca. 1 μ M bzw. 7,5 μ g/ml einen inhibitorischen Effekt auf Trypsin besitzt. Kontrollversuche mit entsprechenden Mengen an BSA (7,5 μ g/ml) und Acetonitril/TFA (0,8% ACN/0,001% TFA) zeigten keine Trypsininhibierung. Weiterhin konnte kein inhibitorischer Effekt von HF 7665 auf Chymotrypsin bei einem ähnlichen Test beobachtet werden.

Figur 3 zeigt, daß sich nach Zugabe von HF 7665 der Substratumsatz durch Trypsininhibierung um ca. 30% vermindert.

A n s p r ü c h e

1. Serin-Proteinase-Inhibitor, dadurch gekennzeichnet, daß der Serin-Proteinase-Inhibitor eine Domäne mit vier Cysteinen aufweist und sich zwischen dem ersten und zweiten Cystein der Domäne eine Sequenz von 13 Aminosäuren, zwischen dem zweiten und dritten Cystein der Domäne eine Sequenz von 18 Aminosäuren und zwischen dem dritten und vierten Cystein der Domäne eine Sequenz von 2 Aminosäuren befindet.

2. Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Sequenz der Domäne zwischen dem ersten und dem zweiten Cystein ausgewählt wird aus

HEFQAFMKNGKLF,	SEYRKSrkNGRLF,
DDFKKGERDGDFI,	SEFRDQVRNGTLI,
SAFRPFVRNGRLG,	SEYRHVVRNGRLP,
KEYEKQVRNGRLF,	DEFRRLLQNGKLF,
SQYQNQAKNGILF,	AEYREQMKNGRLS oder
NEYRKLVRNGKLA,	DEFRSQMKNGLI.

3. Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß einem der Ansprüche 1 und/oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Sequenz zwischen dem zweiten und dem dritten Cystein der Domäne ausgewählt wird aus

PQDKKFFQSLDGIMFINK,	TRENDPIQGPdGKMhGNT,
TRENDPVLGPdGKThGNK,	TREHNPVRGPdGKMhGNK,
TRESDPVRGPdGRMhGNK,	TRENDPIEGLdGKIhGNT,
TRENDPIRGPDGKMhGNL,	TRENDPVRGPdGKThGNK,
TRENDPIQGPdGKVhGNT,	TRESDPVRDADGKSYNNQ oder
TRESDPVRGPdGKThGNK.	

4. Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Sequenz

zwischen dem dritten und dem vierten Cystein der Domäne ausgewählt wird aus

AT, AL, AM, SM oder TM.

5. Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, mit einer der Formeln

R_1 -C-HEFQAFMKNKGKLF-C-PQDKKFFQSLDGIMFINK-C-AT-C- R_2
 R_1 -C-DDFKKGERDGDFI-C-PDYEEAVCGTDGKTYDNR-C-AL-C- R_2
 R_1 -C-SAFRPFVRNGRLG-C-TRENDPVLGPDGKTHGNK-C-AM-C- R_2
 R_1 -C-KEYEKQVRNGRLF-C-TRESDPVRGPDGRMHGNK-C-AL-C- R_2
 R_1 -C-SQYQNQAKNGILF-C-TRENDPIRGPDGKMHGNL-C-SM-C- R_2
 R_1 -C-NEYRKLVRNGKLA-C-TRENDPIQGPDGKVHGNT-C-SM-C- R_2
 R_1 -C-SEYRKSRRKNGRLF-C-TRENDPIQGPDGKMHGNT-C-SM-C- R_2
 R_1 -C-SEFRDQVRNGTLI-C-TREHNPVRGPDGKMHGNK-C-AM-C- R_2
 R_1 -C-SEYRHYVRNGRLP-C-TRENDPIEGLDGKIHGNT-C-SM-C- R_2
 R_1 -C-DEFRRLLQNGKLF-C-TRENDPVRGPDGKTHGNK-C-AM-C- R_2
 R_1 -C-AEYREQMKNGRSL-C-TRESDPVRDADGKSYNNQ-C-TM-C- R_2
 R_1 -C-DEFRSQMKNGKLI-C-TRESDPVRGPDGKTHGNK-C-TM-C- R_2 ,

worin R_1 NH_2 , eine Aminosäure oder ein Peptid mit bis zu 1.000 Aminosäuren ist und R_2 $COOH$, $CONH_2$, eine Aminosäure oder ein Peptid mit bis zu 1.000 Aminosäuren ist.

6. Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß
- er zwischen dem ersten und dem vierten Cystein und/oder dem zweiten und dem dritten Cystein eine Disulfidbrücke aufweist oder
 - er zwischen dem ersten und dem fünften und/oder dem zweiten und dem vierten und/oder dem dritten und dem sechsten Cystein eine Disulfidbrücke aufweist.

7. Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein Fragment von VAKTI-1 (Seq. ID Nr. 1) oder VAKTI-2 (Seq. ID Nr. 2) handelt.
8. Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um HF 6479 (Seq. ID Nr. 3) oder HF 7665 (Seq. ID Nr. 4) handelt.
9. Nucleinsäure, kodierend für einen Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8.
10. Arzneimittel enthaltend mindestens einen Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 und/oder eine Nucleinsäure gemäß Anspruch 9 gegebenenfalls mit pharmazeutischen Trägerstoffen.
11. Arzneimittel nach Anspruch 10, enthaltend 0,01 bis 1.000 mg/kg Körpergewicht des Serin-Proteinase-Inhibitors nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 und/oder der Nucleinsäure gemäß Anspruch 9.
12. Verwendung des Serin-Proteinase-Inhibitors nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von akuten oder chronischen Cervixentzündungen, Entzündungen der Bartholinschen Drüsen und anderer vaginaler Bereiche, Tonsillitis, Pharyngitis und Laryngitis, mit exzessiver Schleimbildung verbundener akut oder chronisch entzündlicher Prozesse und sich daraus ergebender akuter Not-situationen, postoperativer Blutungen aufgrund Hyperfibrinolyse sowie zur Prophylaxe der Lungenemphysembildung bei α_1 -Proteinase-Inhibitormangel.
13. Verwendung der Nucleinsäuren gemäß Anspruch 9 zur Herstellung eines Arzneimittels zum Einsatz in der

Gentherapie zur Heilung und Prophylaxe von Erkrankungen gemäß Anspruch 12.

14. Antikörper oder Antikörper-Fragmente gegen Epitope der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 8.
15. Poly- oder Oligonucleotide, die mit Bereichen der cDNA oder entsprechender RNA unter stringenten Bedingungen hybridisieren und gegebenenfalls die Expression codierender Bereiche der für die Verbindungen nach Ansprüchen 1 bis 8 codierenden Gene verhindern (Anti-sense Verbindungen).
16. Diagnostikum enthaltend mindestens eine der Verbindungen gemäß Anspruch 14 oder 15.
17. Arzneimittel enthaltend mindestens eine der in den Ansprüchen 14 und/oder 15 genannten Verbindungen in therapeutisch wirksamen Mengen.
18. Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 14 und/oder 15 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Erkrankungen, die mit einer zu hohen Expression der Verbindungen gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 oder zu hohen Aktivität der für die Verbindungen gemäß Ansprüchen 1 bis 8 codierenden Bereichen verbunden sind.
19. DNA kodierend für die in den Ansprüchen 1 bis 8 genannten Verbindungen und/oder RNA, die in der Transcription oder Translation der in den Ansprüchen 1 bis 8 genannten Verbindungen beteiligt ist.
20. DNA gemäß Anspruch 19 mit der Seq. ID Nr. 5 oder Seq. ID Nr. 6.

Figur 2

2 / 6

VAKTI-2 cDNA und Translation in Aminosäuresequenz

Frame 2

	ATG	CAT	GGA	GTG	GAC	CTG	TAG	GCG	ACT	TGC	ATC	GTC	TTC	AAC	M	K	I	A
			10			19			28			37			46			55
T	V	S	V	L	L	P	L	A	L	C	L	I	Q	D	A	A	S	I
ACA	GTG	TCA	GTG	CTT	CTG	CCC	TTG	GCT	CTT	TGC	CTC	ATA	CAA	GAT	GCT	GCC	AGT	AAG
		64			73			82			91			100			109	
Repeat 1																		
E	D	Q	E	M	C	H	E	F	Q	A	F	M	K	N	G	K	L	F
GAA	GAT	CAG	GAA	ATG	TGC	CAT	GAA	TTT	CAG	GCA	TTT	ATG	AAA	AAT	GGA	AAA	CTG	TTC
		124			133			142			151			160			169	
P	Q	D	K	K	F	F	Q	S	L	D	G	I	M	F	I	N	K	C
CCC	CAG	GAT	AAG	AAA	TTT	TTT	CAA	AGT	CTT	GAT	GGA	ATA	ATG	TTC	ATC	AAT	AAA	TGT
		184			193			202			211			220			229	
HF 6479 <—																		
T	C	K	M	I	L	E	K	E	A	K	S	Q	I	K	R	A	R	H
ACG	TGC	AAA	ATG	ATA	CTG	GAA	AAA	GAA	GCA	AAA	TCA	CAG	AAG	AGG	GCC	AGG	CAT	TTA
		244			253			262			271			280			289	
Typische Kazal-Domäne																		
R	A	P	K	A	T	A	P	T	E	L	N	C	D	D	F	K	K	G
AGA	GCT	CCC	AAG	GCT	ACT	GCC	CCA	ACA	GAG	CTG	AAT	TGT	GAT	GAT	TTT	AAA	AAA	GGA
		304			313			322			331			340			349	
R	D	G	D	F	I	C	P	D	Y	Y	E	A	V	C	G	T	D	G
AGA	GAT	GGG	GAT	TTT	ATC	TGT	CCT	GAT	TAT	TAT	GAA	GCT	GTT	TGT	GGC	ACA	GAT	GGG
		364			373			382			391			400			409	
T	Y	D	N	R	C	A	L	C	A	E	N	A	K	T	G	S	Q	I
ACA	TAT	GAC	AAC	AGA	TGT	GCA	CTG	TGT	GCT	GAG	AAT	GCG	AAA	ACC	GGG	TCC	CAA	ATT
		424			433			442			451			460			469	
Repeat 2																		
V	K	S	E	G	E	C	K	S	S	N	P	E	Q	D	V	C	S	A
GTA	AAA	AGT	GAA	GGG	GAA	TGT	AAG	AGC	AGT	AAT	CCA	GAG	CAG	GAT	GTA	TGC	AGT	GCT
		484			493			502			511			520			529	
R	P	F	V	R	N	G	R	L	G	C	T	R	E	N	D	P	V	L
CGG	CCC	TTT	GTT	AGA	AAT	GGA	AGA	CTT	GGA	TGC	ACA	AGG	GAA	AAT	GAT	CCT	GTT	CTT
		544			553			562			571			580			589	
P	D	G	K	T	H	G	N	K	C	A	M	C	A	E	L	F	L	K
CCT	GAT	GGG	AAG	ACG	CAT	GGC	AAT	AAG	TGT	GCA	ATG	TGT	GCT	GAG	CTG	TTT	TTA	AAA
		604			613			622			631			640			649	
A	E	N	A	K	R	E	G	E	T	R	I	R	R	N	A	E	K	D
GCT	GAA	AAT	GCC	AAG	CGA	GAG	GGT	GAA	ACT	AGA	ATT	CGA	CGA	AAT	GCT	GAA	AAG	GAT
		664			673			682			691			700			709	
Repeat 3																		
C	K	E	Y	E	K	Q	V	R	N	G	R	L	F	C	T	R	E	S
TGC	AAG	GAA	TAT	GAA	AAA	CAA	GTG	AGA	AAT	GGA	AGG	CTT	TTT	TGT	ACA	CGG	GAG	AGT
		724			733			742			751			760			769	
P	V	R	G	P	D	G	R	M	H	G	N	K	C	A	L	C	A	E
CCA	GTC	CGT	GGC	CCT	GAC	GGC	AGG	ATG	CAT	GGC	AAC	AAA	TGT	GCC	CTG	TGT	GCT	GAA
		784			793			802			811			820			829	
F	K	R	R	F	S	E	E	N	S	K	T	D	Q	N	L	G	K	A
TTC	AAG	CGG	CGT	TTT	TCA	GAG	GAA	AAC	AGT	AAA	ACA	GAT	CAA	AAT	TTG	GGA	AAA	GCT
		844			853			862			871			880			889	

3 / 6

Repeat 4

E K T K V K R E I V K L C S Q Y Q N Q A
 GAA AAA ACT AAA GTT AAA AGA GAA ATT GTG AAA CTC TGC AGT CAA TAT CAA AAT CAG GCA
 904 913 922 931 940 949
 #
 K N G I L F C T R E N D P I R G P D G K
 AAG AAT GGA ATA CTT TTC TGT ACC AGA GAA AAT GAC CCT ATT CGT GGT CCA GAT GGG AAA
 964 973 982 991 1000 1009
 #
 M H G N L C S M C Q V Y F Q A E N E E K
 ATG CAT GGC AAC TTG TGT TCC ATG TGT CAA GTC TAC TTC CAA GCA GAA AAT GAA GAA AAG
 1024 1033 1042 1051 1060 1069

|—> HF 7665

K K A E A R A R N K R I E S G K A T S Y A
 AAA AAG GCT GAA GCA CGA GCT AGA AAC AAA AGA GAA TCT GGA AAA GCA ACC TCA TAT GCA
 1084 1093 1102 1111 1120 1129

Repeat 5

E L C N E Y R K L V R N G K L A C T R E
 GAG CTT TGC AAT GAA TAT CGA AAG CTT GTG AGG AAC GGA AAA CTT GCT TGC ACC AGA GAG
 1144 1153 1162 1171 1180 1189
 #
 N D P I Q G P D G K V H G N T C S M C E
 AAC GAT CCT ATT CAG GGC CCA GAT GGG AAA GTG CAC GGC AAC ACC TGC TCC ATG TGT GAG
 1204 1213 1222 1231 1240 1249

HF 7665 <—|

V F F Q A E E E K K K K E G E S R N I K
 GTT TTT TTC CAA GCA GAA GAA GAA AAG AAA AAG GAA GGC GAA TCA AGA AAC AAA
 1264 1273 1282 1291 1300 1309

Repeat 6

R Q S K S T A S F E E L C S E Y R K S R
 AGA CAA TCT AAG AGT ACA GCT TCC TTT GAG GAG TTG TGT AGT GAA TAC CGC AAA TCC AGG
 1324 1333 1342 1351 1360 1369
 #
 K N G R L F C T R E N D P I Q G P D G K
 AAA AAC GGA CGG CTT TTT TGC ACC AGA GAG AAT GAC CCC ATC CAG GGC CCA GAT GGG AAA
 1384 1393 1402 1411 1420 1429
 #
 M H G N T C S M C E A F F Q Q E E R A R
 ATG CAT GGC AAC ACC TGC TCC ATG TGT GAG GCC TTC TTT CAA CAA GAA GAA AGA GCA AGA
 1444 1453 1462 1471 1480 1489

Repeat 7

A K A K R E A A K E I C S E F R D Q V R
 GCA AAG GCT AAA AGA GAA GCT GCA AAG GAA ATC TGC AGT GAA TTT CGG GAC CAA GTG AGG
 1504 1513 1522 1531 1540 1549
 #
 N G T L I C T R E H N P V R G P D G K M
 AAT GGA ACA CTT ATA TGC ACC AGG GAG CAT AAT CCT GTC CGT GGA CCA GAT GGC AAA ATG
 1564 1573 1582 1591 1600 1609
 #
 H G N K C A M C A S V F K L E E E E K K
 CAT GGA AAC AAG TGT GCC ATG TGT GCC AGT GTG TTC AAA CTT GAA GAA GAA GAG AAG AAA
 1624 1633 1642 1651 1660 1669
 N D K E E K G K V E A E K V K R E A V Q
 AAT GAT AAA GAA GAA AAA GGG AAA GTT GAG GCT GAA AAA GTT AAG AGA GAA GCA GTT CAG
 1684 1693 1702 1711 1720 1729

Repeat 8

E L C S E Y R H Y V R N G R L P C T R E
 GAG CTG TGC AGT GAA TAT CGT CAT TAT GTG AGG AAT GGA CGA CTC CCC TGT ACC AGA GAG
 1744 1753 1762 1771 1780 1789

4 / 6

N	D	P	I	E	G	L	D	G	K	I	H	G	N	T	C	S	M	C	E
AAT	GAT	CCT	ATT	GAG	GGT	CTA	GAT	GGG	AAA	ATC	CAC	GGC	AAC	ACC	TGC	TCC	ATG	TGT	GAA
	1804			1813			1822			1831			1840			1849			

A	F	F	Q	Q	E	A	K	E	K	E	R	A	E	P	R	A	K	V	K
GCC	TTC	TTC	CAG	CAA	GAA	GCA	AAA	GAA	AAA	GAA	AGA	GCT	GAA	CCC	AGA	GCA	AAA	GTC	AAA
	1864			1873			1882			1891			1900			1909			

Repeat 9

R	E	A	E	K	E	T	C	D	E	F	R	R	L	L	Q	N	G	K	L
AGA	GAA	GCT	GAA	AAG	GAG	ACA	TGC	GAT	GAA	TTT	CGG	AGA	CTT	TTG	CAA	AAT	GGA	AAA	CTT
	1924			1933			1942			1951			1960			1969			

F	C	T	R	E	N	D	P	V	R	G	P	D	G	K	T	H	G	N	K
TTC	TGC	ACA	AGA	GAA	AAT	GAT	CCT	GTG	CGT	GGC	CCA	GAT	GGC	AAG	ACC	CAT	GGC	AAC	AAG
	1984			1993			2002			2011			2020			2029			

C	A	M	C	K	A	V	F	Q	K	E	N	E	E	R	K	R	K	E	E
TGT	GCC	ATG	TGT	AAG	GCA	GTC	TTC	CAG	AAA	GAA	AAT	GAG	GAA	AGA	AAG	AGG	AAA	GAA	GAG
	2044			2053			2062			2071			2080			2089			

E	D	Q	R	N	A	A	G	H	G	S	S	G	G	G	G	G	N	T	Q
GAA	GAT	CAG	AGA	AAT	GCT	GCA	GGA	CAT	GGT	TCC	AGT	GGT	GGT	GGA	GGA	GGA	AAC	ACT	CAG
	2104			2113			2122			2131			2140			2149			

Repeat 10

D	E	C	A	E	Y	R	E	Q	M	K	N	G	R	L	S	C	T	R	E
GAC	GAA	TGT	GCT	GAG	TAT	CGG	GAA	CAA	ATG	AAA	AAT	GGA	AGA	CTC	AGC	TGT	ACT	CGG	GAG
	2164			2173			2182			2191			2200			2209			

S	D	P	V	R	D	A	D	G	K	S	Y	N	N	Q	C	T	M	C	K
AGT	GAT	CCT	GTA	CGT	GAT	GCT	GAT	GGC	AAA	TCG	TAC	AAC	AAT	CAG	TGT	ACC	ATG	TGT	AAA
	2224			2233			2242			2251			2260			2269			

A	K	L	E	R	E	A	E	R	K	N	E	Y	S	R	S	R	S	N	G
GCA	AAA	TTG	GAA	AGA	GAA	GCA	GAG	AGA	AAA	AAT	GAG	TAT	TCT	CGC	TCC	AGA	TCA	AAT	GGG
	2284			2293			2302			2311			2320			2329			

Repeat 11

T	G	S	E	S	G	K	D	T	C	D	E	F	R	S	Q	M	K	N	G
ACT	GGA	TCA	GAA	TCA	GGG	AAG	GAT	ACA	TGT	GAT	GAG	TTT	AGA	AGC	CAA	ATG	AAA	AAT	GGA
	2344			2353			2362			2371			2380			2389			

K	L	I	C	T	R	E	S	D	P	V	R	G	P	D	G	K	T	H	G
AAA	CTT	ATC	TGC	ACT	CGA	GAA	AGT	GAC	CCT	GTC	CGG	GGT	CCA	GAT	GGC	AAG	ACA	CAT	GGT
	2404			2413			2422			2431			2440			2449			

N	K	C	T	M	C	K	E	K	L	E	R	E	A	A	E	K	K	R	K
AAT	AAG	TGT	ACT	ATG	TGT	AAG	GAA	AAA	CTG	GAA	AGG	GAA	GCA	GCT	GAA	AAA	AAA	AGA	AAG
	2464			2473			2482			2491			2500			2509			

R	M	K	T	G	A	I	Q	E	K	G	A	I	Q	E	K	G	A	M	T
AGG	ATG	AAG	ACA	GGA	GCA	ATA	CAG	GAG	AAA	GGA	GCA	ATA	CAG	GAG	AAA	GGA	GCA	ATG	ACA
	2524			2533			2542			2551			2560			2569			

K	R	I	C	V	V	N	F	E	A	C	R	E	M	E	S	L	S	A	P
AAG	AGG	ATC	TGT	GTC	GTG	AAT	TTC	GAA	GCA	TGC	AGA	GAA	ATG	GAA	AGC	TTA	TCT	GCA	CCA
	2584			2593			2602			2611			2620			2629			

5 / 6

E K I T L F E A H M A R C T S I N V L C
 GAG AAA ATA ACC CTG TTC GAG GCC CAT ATG GCA AGA TGC ACA TCA ATA AAT GTG CTA TGT
 2644 2653 2662 2671 2680 2689

V R A S L I E K L M K E K R K M K R N Q
 GTC AGA GCA TCT TTG ATC GAG AAG CTA ATG AAA GAA AAA AGA AAG ATG AAG AGA AAT CAA
 2704 2713 2722 2731 2740 2749

V A S P Q I M Q R M S A V N F E T I STOP
 GTA GCA AGC CCT CAA ATA ATG CAA AGG ATG AGT GCA GTG AAT TTC GAA ACT ATA TAA GGA
 2764 2773 2782 2791 2800 2809

ACA ATG AAC TCA TCT GCC CTA GAG AGA ATG ACC CAG TGC ACG GTG CTG ATG GAA AGT TCT
 2824 2833 2842 2851 2860 2869

ATA CAA ACA AGT GCT ACA TGT GCA GAG CTG TCT TTC TAA CAG AAG CTT TGG AAA GGG CAA
 2884 2893 2902 2911 2920 2929

AGC TTC AAG AAA AAC CAT CCC ATG TTA GAG CTT CTC AAG AGG AAG ACA GCC CAG ACT CTT
 2944 2953 2962 2971 2980 2989

TCA GTT CTC TGG ATT CTG AGA TGT GCA AAG ACT ACC GAG TAT TGC CCA GGA TAG GCT ATC
 3004 3013 3022 3031 3040 3049

TTT GTC CAA AGG ATT TAA AGC CTG TCT GTG GTG ACG ATG GCC AAA CCT ACA ACA ATC CTT
 3064 3073 3082 3091 3100 3109

GCA TGC TCT GTC ATG AAA ACC TGA TAC GCC AAA CAA ATA CAC ACA TCC GCA GTA CAG GGA
 3124 3133 3142 3151 3160 3169

AGT GTG AGG AGA GCA GCA CCC CAG GAA CCA CCG CAG CCA GCA TGC CCC CGT TTG ACG AAT
 3184 3193 3202 3211 3220 3229

GAC AGG AAG ATT GTT GAA AGC CAT GAG GGA AAA AAT AAA CCC CAG TTT TGA ATC ACC TAC
 3244 3253 3262 3271 3280 3289

CTT CAC CAT CTG TAT ATA CAA AGA ATT TTT CGG AGC TTG TTT TAT TTG CTA TAG AAA ACA
 3304 3313 3322 3331 3340 3349

ATA CAG AGC TTT TGG GAA TGG AAT CAC TGA TTT TCA GTC TTT TCC ATT TCT TTC CTC CTA
 3364 3373 3382 3391 3400 3409

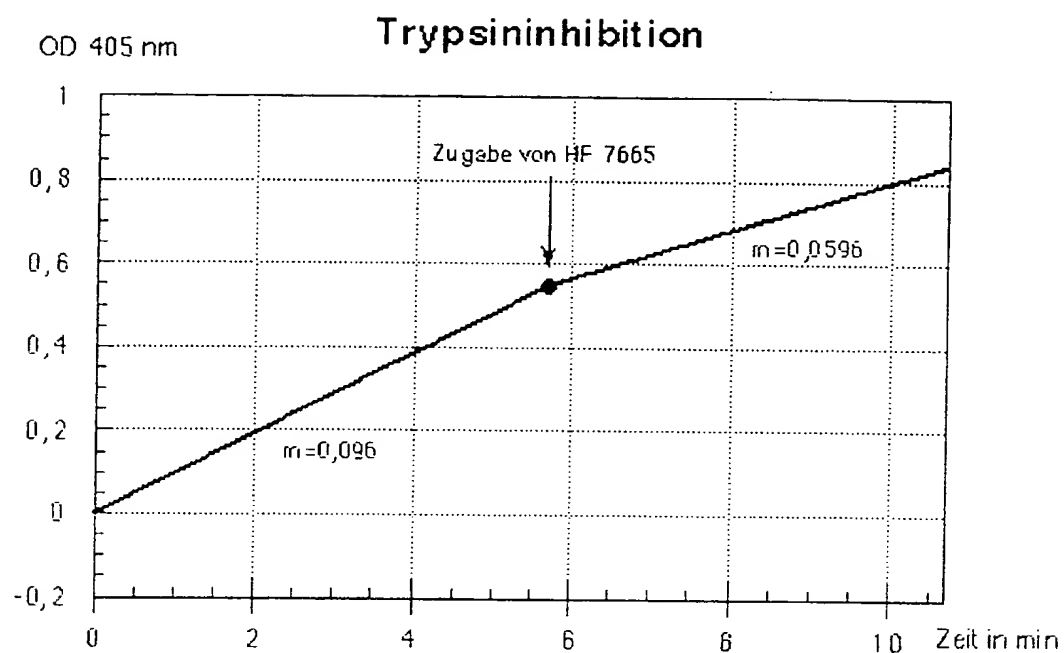
GAA TCT GTG ATC TGA GGG TAT AAA GAC ATT TCC ACC AAG TTT GAG CCC TCA AAA TGT CCT
 3424 3433 3442 3451 3460 3469

Polyadenylierungssignal

GAT TAC AAT GCT GTC TGT CCA ACT GCC TGT TCA ATA AAA GTA AAC TCA GCA GAA AAA....
 3484 3493 3502 3511 3520 3529

Poly(A)-Tail

Figur 3



SEQUENZPROTOKOLL

(1) ALLGEMEINE ANGABEN:

(i) ANMELDER:

- (A) NAME: Prof. Dr. Wolf-Georg Forssmann
- (B) STRASSE: Feodor-Lynen-Str. 31
- (C) ORT: Hannover
- (E) LAND: Deutschland
- (F) POSTLEITZAHL: 30625

(ii) BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG: Serin-Proteinase-Inhibitoren

(iii) ANZAHL DER SEQUENZEN: 34

(iv) COMPUTER-LESBARE FASSUNG:

- (A) DATENTRÄGER: Floppy disk
- (B) COMPUTER: IBM PC compatible
- (C) BETRIEBSSYSTEM: PC-DOS/MS-DOS
- (D) SOFTWARE: PatentIn Release #1.0, Version #1.30 (EPA)

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 1:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 177 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 1:

```

Met Lys Ile Ala Thr Val Ser Val Leu Leu Pro Leu Ala Leu Cys Leu
1           5           10           15

Ile Gln Asp Ala Ala Ser Lys Asn Glu Asp Gln Glu Met Cys His Glu
20           25           30

Phe Gln Ala Phe Met Lys Asn Gly Lys Leu Phe Cys Pro Gln Asp Lys
35           40           45

Lys Phe Phe Gln Ser Leu Asp Gly Ile Met Phe Ile Asn Lys Cys Ala
50           55           60

Thr Cys Lys Met Ile Leu Glu Lys Glu Ala Lys Ser Gln Lys Arg Ala
65           70           75           80

Arg His Leu Ala Arg Ala Pro Lys Ala Thr Ala Pro Thr Glu Leu Asn
85           90           95

Cys Asp Asp Phe Lys Lys Gly Glu Arg Asp Gly Asp Phe Ile Cys Pro
100          105          110

Asp Tyr Tyr Glu Ala Val Cys Gly Thr Asp Gly Lys Thr Tyr Asp Asn
115          120          125

Arg Cys Ala Leu Cys Ala Glu Asn Ala Lys Thr Gly Ser Gln Ile Gly
130          135          140

Val Lys Ser Glu Gly Glu Cys Lys Ser Ser Asn Pro Glu Gln Val Arg
145          150          155          160

```

Ser Ile Val Ser Leu Met Gly Asn Thr Gly Arg Leu Thr Ser Asn Ser
165 170 175

Lys

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 2:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 922 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 2:

Met Lys Ile Ala Thr Val Ser Val Leu Leu Pro Leu Ala Leu Cys Leu
1 5 10 15

Ile Gln Asp Ala Ala Ser Lys Asn Glu Asp Gln Glu Met Cys His Glu
20 25 30

Phe Gln Ala Phe Met Lys Asn Gly Lys Leu Phe Cys Pro Gln Asp Lys
35 40 45

Lys Phe Phe Gln Ser Leu Asp Gly Ile Met Phe Ile Asn Lys Cys Ala
50 55 60

Thr Cys Lys Met Ile Leu Glu Lys Glu Ala Lys Ser Gln Lys Arg Ala
65 70 75 80

Arg His Leu Ala Arg Ala Pro Lys Ala Thr Ala Pro Thr Glu Leu Asn
85 90 95

Cys Asp Asp Phe Lys Lys Gly Glu Arg Asp Gly Asp Phe Ile Cys Pro
100 105 110

Asp Tyr Tyr Glu Ala Val Cys Gly Thr Asp Gly Lys Thr Tyr Asp Asn
115 120 125

Arg Cys Ala Leu Cys Ala Glu Asn Ala Lys Thr Gly Ser Gln Ile Gly
130 135 140

Val Lys Ser Glu Gly Glu Cys Lys Ser Ser Asn Pro Glu Gln Asp Val
145 150 155 160

Cys Ser Ala Phe Arg Pro Phe Val Arg Asn Gly Arg Leu Gly Cys Thr
165 170 175

Arg Glu Asn Asp Pro Val Leu Gly Pro Asp Gly Lys Thr His Gly Asn
180 185 190

Lys Cys Ala Met Cys Ala Glu Leu Phe Leu Lys Glu Ala Glu Asn Ala
195 200 205

Lys Arg Glu Gly Glu Thr Arg Ile Arg Arg Asn Ala Glu Lys Asp Phe
210 215 220

Cys Lys Glu Tyr Glu Lys Gln Val Arg Asn Gly Arg Leu Phe Cys Thr
225 230 235 240

Arg	Glu	Ser	Asp	Pro 245	Val	Arg	Gly	Pro	Asp 250	Gly	Arg	Met	His	Gly 255	Asn
Lys	Cys	Ala	Leu 260	Cys	Ala	Glu	Ile	Phe 265	Lys	Arg	Arg	Phe	Ser 270	Glu	Glu
Asn	Ser	Lys 275	Thr	Asp	Gln	Asn	Leu 280	Gly	Lys	Ala	Glu	Glu 285	Lys	Thr	Lys
Val	Lys 290	Arg	Glu	Ile	Val	Lys 295	Leu	Cys	Ser	Gln	Tyr 300	Gln	Asn	Gln	Ala
Lys 305	Asn	Gly	Ile	Leu	Phe 310	Cys	Thr	Arg	Glu	Asn 315	Asp	Pro	Ile	Arg	Gly 320
Pro	Asp	Gly	Lys	Met 325	His	Gly	Asn	Leu	Cys 330	Ser	Met	Cys	Gln	Val 335	Tyr
Phe	Gln	Ala	Glu 340	Asn	Glu	Glu	Lys	Lys 345	Lys	Ala	Glu	Ala	Arg 350	Ala	Arg
Asn	Lys	Arg 355	Glu	Ser	Gly	Lys	Ala 360	Thr	Ser	Tyr	Ala	Glu 365	Leu	Cys	Asn
Glu	Tyr 370	Arg	Lys	Leu	Val	Arg 375	Asn	Gly	Lys	Leu	Ala 380	Cys	Thr	Arg	Glu
Asn 385	Asp	Pro	Ile	Gln	Gly 390	Pro	Asp	Gly	Lys	Val 395	His	Gly	Asn	Thr	Cys 400
Ser	Met	Cys	Glu	Val 405	Phe	Phe	Gln	Ala	Glu 410	Glu	Glu	Glu	Lys	Lys 415	Lys
Lys	Glu	Gly	Glu 420	Ser	Arg	Asn	Lys	Arg 425	Gln	Ser	Lys	Ser	Thr 430	Ala	Ser
Phe	Glu	Glu 435	Leu	Cys	Ser	Glu	Tyr 440	Arg	Lys	Ser	Arg	Lys 445	Asn	Gly	Arg
Leu	Phe 450	Cys	Thr	Arg	Glu	Asn 455	Asp	Pro	Ile	Gln	Gly 460	Pro	Asp	Gly	Lys
Met 465	His	Gly	Asn	Thr	Cys 470	Ser	Met	Cys	Glu	Ala 475	Phe	Phe	Gln	Gln	Glu 480
Glu	Arg	Ala	Arg	Ala 485	Lys	Ala	Lys	Arg	Glu 490	Ala	Ala	Lys	Glu	Ile 495	Cys
Ser	Glu	Phe	Arg 500	Asp	Gln	Val	Arg	Asn 505	Gly	Thr	Leu	Ile	Cys 510	Thr	Arg
Glu	His	Asn 515	Pro	Val	Arg	Gly	Pro 520	Asp	Gly	Lys	Met	His 525	Gly	Asn	Lys
Cys	Ala 530	Met	Cys	Ala	Ser	Val 535	Phe	Lys	Leu	Glu	Glu 540	Glu	Glu	Lys	Lys
Asn 545	Asp	Lys	Glu	Glu	Lys 550	Gly	Lys	Val	Glu	Ala 555	Glu	Lys	Val	Lys	Arg 560
Glu	Ala	Val	Gln 565	Glu	Leu	Cys	Ser	Glu	Tyr 570	Arg	His	Tyr	Val	Arg 575	Asn
Gly	Arg	Leu	Pro 580	Cys	Thr	Arg	Glu	Asn 585	Asp	Pro	Ile	Glu	Gly 590	Leu	Asp

Gly Lys Ile His Gly Asn Thr Cys Ser Met Cys Glu Ala Phe Phe Gln
 595 600 605
 Gln Glu Ala Lys Glu Lys Glu Arg Ala Glu Pro Arg Ala Lys Val Lys
 610 615 620
 Arg Glu Ala Glu Lys Glu Thr Cys Asp Glu Phe Arg Arg Leu Leu Gln
 625 630 635 640
 Asn Gly Lys Leu Phe Cys Thr Arg Glu Asn Asp Pro Val Arg Gly Pro
 645 650 655
 Asp Gly Lys Thr His Gly Asn Lys Cys Ala Met Cys Lys Ala Val Phe
 660 665 670
 Gln Lys Glu Asn Glu Glu Arg Lys Arg Lys Glu Glu Glu Asp Gln Arg
 675 680 685
 Asn Ala Ala Gly His Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Gly Asn Thr Gln
 690 695 700
 Asp Glu Cys Ala Glu Tyr Arg Glu Gln Met Lys Asn Gly Arg Leu Ser
 705 710 715 720
 Cys Thr Arg Glu Ser Asp Pro Val Arg Asp Ala Asp Gly Lys Ser Tyr
 725 730 735
 Asn Asn Gln Cys Thr Met Cys Lys Ala Lys Leu Glu Arg Glu Ala Glu
 740 745 750
 Arg Lys Asn Glu Tyr Ser Arg Ser Arg Ser Asn Gly Thr Gly Ser Glu
 755 760 765
 Ser Gly Lys Asp Thr Cys Asp Glu Phe Arg Ser Gln Met Lys Asn Gly
 770 775 780
 Lys Leu Ile Cys Thr Arg Glu Ser Asp Pro Val Arg Gly Pro Asp Gly
 785 790 795 800
 Lys Thr His Gly Asn Lys Cys Thr Met Cys Lys Glu Lys Leu Glu Arg
 805 810 815
 Glu Ala Ala Glu Lys Lys Arg Lys Arg Met Lys Thr Gly Ala Ile Gln
 820 825 830
 Glu Lys Gly Ala Ile Gln Glu Lys Gly Ala Met Thr Lys Arg Ile Cys
 835 840 845
 Val Val Asn Phe Glu Ala Cys Arg Glu Met Glu Ser Leu Ser Ala Pro
 850 855 860
 Glu Lys Ile Thr Leu Phe Glu Ala His Met Ala Arg Cys Thr Ser Ile
 865 870 875 880
 Asn Val Leu Cys Val Arg Ala Ser Leu Ile Glu Lys Leu Met Lys Glu
 885 890 895
 Lys Arg Lys Met Lys Arg Asn Gln Val Ala Ser Pro Gln Ile Met Gln
 900 905 910
 Arg Met Ser Ala Val Asn Phe Glu Thr Ile
 915 920

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 3:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 (A) LÄNGE: 55 Aminosäuren
 (B) ART: Aminosäure
 (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 3:

Lys Asn Glu Asp Gln Glu Met Cys His Glu Phe Gln Ala Phe Met Lys
 1 5 10 15
 Asn Gly Lys Leu Phe Cys Pro Gln Asp Lys Lys Phe Phe Gln Ser Leu
 20 25 30
 Asp Gly Ile Met Phe Ile Asn Lys Cys Ala Thr Cys Lys Met Ile Leu
 35 40 45
 Glu Lys Glu Ala Lys Ser Gln
 50 55

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 4:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 (A) LÄNGE: 68 Aminosäuren
 (B) ART: Aminosäure
 (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 4:

Glu Ser Gly Lys Ala Thr Ser Tyr Ala Glu Leu Cys Asn Glu Tyr Arg
 1 5 10 15
 Lys Leu Val Arg Asn Gly Lys Leu Ala Cys Thr Arg Glu Asn Asp Pro
 20 25 30
 Ile Gln Gly Pro Asp Gly Lys Val His Gly Asn Thr Cys Ser Met Cys
 35 40 45
 Glu Val Phe Phe Gln Ala Glu Glu Glu Glu Lys Lys Lys Lys Glu Gly
 50 55 60
 Glu Ser Arg Asn
 65

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 5:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 (A) LÄNGE: 748 Basenpaare
 (B) ART: Nucleotid
 (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: cDNA

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 5:

ATGCATGGAG TGGACCTGTA GGCGACTTGC ATCGTCTTCA ACATGAAGAT AGCCACAGTG	60
TCAGTGCTTC TGCCCTTGGC TCTTTGCCTC ATACAAGATG CTGCCAGTAA GAATGAAGAT	120
CAGGAAATGT GCCATGAATT TCAGGCATTT ATGAAAAATG GAAAACTGTT CTGTCCCCAG	180
GATAAGAAAT TTTTTCAAAG TCTTGATGGA ATAATGTTCA TCAATAAATG TGCCACGTGC	240
AAAATGATAC TGGAAAAAGA AGCAAAATCA CAGAAGAGGG CCAGGCATTT AGCAAGAGCT	300
CCCAAGGCTA CTGCCCCAAC AGAGCTGAAT TGTGATGATT TTAAAAAAGG AGAAAGAGAT	360
GGGGATTTTA TCTGTCCTGA TTATTATGAA GCTGTTTGTG GCACAGATGG GAAAACATAT	420
GACAACAGAT GTGCACTGTG TGCTGAGAAT GCGAAAACCG GGTCCCAAAT TGGTGTAATA	480
AGTGAAGGGG AATGTAAGAG CAGTAATCCA GAGCAGGTGA GGTCAATTGT CAGCCTGATG	540
GGAAATACTG GGAGGCTAAC TTCAAATAGT AAGTAGGTGC TGTCTCTTTC CTTCTTAGGT	600
GGGAGCCTTG GAAGGAATTA ATTCTTGCTT TATGTGAAAT GGAATACCCA GTTACTGCCC	660
ACTAATATGA AAAAGCTAAT TATAGTCTCT GAAACTGGAT CAGATTACTT TGGTGTTTAA	720
GATCTTTCAA TCTATTGCTG CTTTGTAT	748

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 6:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 3531 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: cDNA

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 6:

ATGCATGGAG TGGACCTGTA GGCGACTTGC ATCGTCTTCA ACATGAAGAT AGCCACAGTG	60
TCAGTGCTTC TGCCCTTGGC TCTTTGCCTC ATACAAGATG CTGCCAGTAA GAATGAAGAT	120
CAGGAAATGT GCCATGAATT TCAGGCATTT ATGAAAAATG GAAAACTGTT CTGTCCCCAG	180
GATAAGAAAT TTTTTCAAAG TCTTGATGGA ATAATGTTCA TCAATAAATG TGCCACGTGC	240
AAAATGATAC TGGAAAAAGA AGCAAAATCA CAGAAGAGGG CCAGGCATTT AGCAAGAGCT	300
CCCAAGGCTA CTGCCCCAAC AGAGCTGAAT TGTGATGATT TTAAAAAAGG AGAAAGAGAT	360
GGGGATTTTA TCTGTCCTGA TTATTATGAA GCTGTTTGTG GCACAGATGG GAAAACATAT	420
GACAACAGAT GTGCACTGTG TGCTGAGAAT GCGAAAACCG GGTCCCAAAT TGGTGTAATA	480
AGTGAAGGGG AATGTAAGAG CAGTAATCCA GAGCAGGTGA TATGCAGTGC TTTTCGGCCC	540
TTTGTTAGAA ATGGAAGACT TGGATGCACA AGGGAAAATG ATCCTGTTCT TGGTCCTGAT	600
GGGAAGACGC ATGGCAATAA GTGTGCAATG TGTGCTGAGC TGTTTTTAAA AGAAGCTGAA	660

AATGCCAAGC	GAGAGGGTGA	AACTAGAATT	CGACGAAATG	CTGAAAAGGA	TTTTTGCAAG	720
GAATATGAAA	AACAAGTGAG	AAATGGAAGG	CTTTTTTGTA	CACGGGAGAG	TGATCCAGTC	780
CGTGCCCTG	ACGGCAGGAT	GCATGGCAAC	AAATGTGCCC	TGTGTGCTGA	AATTTTCAAG	840
CGGCGTTTTT	CAGAGGAAAA	CAGTAAAACA	GATCAAAATT	TGGGAAAAGC	TGAAGAAAAA	900
ACTAAAGTTA	AAAGAGAAAT	TGTGAAACTC	TGCAGTCAAT	ATCAAAATCA	GGCAAAGAAT	960
GGAATACTTT	TCTGTACCAG	AGAAAATGAC	CCTATTCGTG	GTCCAGATGG	GAAAATGCAT	1020
GGCAACTTGT	GTTCCATGTG	TCAAGTCTAC	TTCCAAGCAG	AAAATGAAGA	AAAGAAAAAG	1080
GCTGAAGCAC	GAGCTAGAAA	CAAAGAGAG	TCTGGAAAAG	CAACCTCATA	TGCAGAGCTT	1140
TGCAATGAAT	ATCGAAAGCT	TGTGAGGAAC	GGAAAACCTG	CTTGCAACCAG	AGAGAACGAT	1200
CCTATTCAGG	GCCCAGATGG	GAAAGTGCAC	GGCAACACCT	GCTCCATGTG	TGAGGTTTTT	1260
TTCCAAGCAG	AAGAAGAAGA	AAAGAAAAAG	AAGGAAGGCG	AATCAAGAAA	CAAAGACAA	1320
TCTAAGAGTA	CAGCTTCCTT	TGAGGAGTTG	TGTAGTGAAT	ACCGCAAATC	CAGGAAAAAC	1380
GGACGGCTTT	TTTGCACCAG	AGAGAATGAC	CCCATCCAGG	GCCCAGATGG	GAAAATGCAT	1440
GGCAACACCT	GCTCCATGTG	TGAGGCCTTC	TTTCAACAAG	AAGAAAGAGC	AAGAGCAAAG	1500
GCTAAAAGAG	AAGCTGCAAA	GGAAATCTGC	AGTGAATTTT	GGGACCAAGT	GAGGAATGGA	1560
ACACTTATAT	GCACCAGGGA	GCATAATCCT	GTCCGTGGAC	CAGATGGCAA	AATGCATGGA	1620
AACAAGTGTG	CCATGTGTGC	CAGTGTGTTC	AACTTGAAG	AAGAAGAGAA	GAAAAATGAT	1680
AAAGAAGAAA	AAGGGAAAGT	TGAGGCTGAA	AAAGTTAAGA	GAGAAGCAGT	TCAGGAGCTG	1740
TGCAGTGAAT	ATCGTCATTA	TGTGAGGAAT	GGACGACTCC	CCTGTACCAG	AGAGAAATGAT	1800
CCTATTGAGG	GTCTAGATGG	GAAAATCCAC	GGCAACACCT	GCTCCATGTG	TGAAGCCTTC	1860
TTCCAGCAAG	AAGCAAAAGA	AAAAGAAAGA	GCTGAACCCA	GAGCAAAAGT	CAAAGAGAG	1920
GCTGAAAAGG	AGACATGCGA	TGAATTTTCG	AGACTTTTGC	AAAATGGAAA	ACTTTTCTGC	1980
ACAAGAGAAA	ATGATCCTGT	GCGTGGCCCA	GATGGCAAGA	CCCATGGCAA	CAAGTGTGCC	2040
ATGTGTAAGG	CAGTCTTCCA	GAAAGAAAAT	GAGGAAAGAA	AGAGGAAAGA	AGAGGAAGAT	2100
CAGAGAAATG	CTGCAGGACA	TGGTTCCAGT	GGTGGTGGAG	GAGGAAACAC	TCAGGACGAA	2160
TGTGCTGAGT	ATCGGGAACA	AATGAAAAAT	GGAAGACTCA	GCTGTACTCG	GGAGAGTGAT	2220
CCTGTACGTG	ATGCTGATGG	CAAATCGTAC	AACAATCAGT	GTACCATGTG	TAAAGCAAAA	2280
TTGGAAAGAG	AAGCAGAGAG	AAAAAATGAG	TATTCTCGCT	CCAGATCAAA	TGGGACTGGA	2340
TCAGAATCAG	GGAAGGATAC	ATGTGATGAG	TTTAGAAGCC	AAATGAAAAA	TGGAAAACTT	2400
ATCTGCACTC	GAGAAAGTGA	CCCTGTCCGG	GGTCCAGATG	GCAAGACACA	TGGTAATAAG	2460
TGTACTATGT	GTAAGGAAAA	ACTGGAAAGG	GAAGCAGCTG	AAAAAAAAG	AAAGAGGATG	2520
AAGACAGGAG	CAATACAGGA	GAAAGGAGCA	ATACAGGAGA	AAGGAGCAAT	GACAAAGAGG	2580
ATCTGTGTCG	TGAATTTTCG	AGCATGCAGA	GAAATGGAAA	GCTTATCTGC	ACCAGAGAAA	2640
ATAACCCTGT	TCGAGGCCCA	TATGGCAAGA	TGCACATCAA	TAAATGTGCT	ATGTGTCAGA	2700

GCATCTTTGA TCGAGAAGCT AATGAAAGAA AAAAGAAAGA TGAAGAGAAA TCAAGTAGCA	2760
AGCCCTCAAA TAATGCAAAG GATGAGTGCA GTGAATTTTCG AAACCTATATA AGGAACAATG	2820
AACTCATCTG CCCTAGAGAG AATGACCCAG TGCACGGTGC TGATGGAAAG TTCTATACAA	2880
ACAAGTGCTA CATGTGCAGA GCTGTCTTTC TAACAGAAGC TTTGGAAAGG GCAAAGCTTC	2940
AAGAAAAACC ATCCCATGTT AGAGCTTCTC AAGAGGAAGA CAGCCCAGAC TCTTTCAGTT	3000
CTCTGGATTG TGAGATGTGC AAAGACTACC GAGTATTGCC CAGGATAGGC TATCTTTGTC	3060
CAAAGGATTT AAAGCCTGTC TGTGGTGACG ATGGCCAAAC CTACAACAAT CCTTGCATGC	3120
TCTGTCATGA AAACCTGATA CGCCAAACAA ATACACACAT CCGCAGTACA GGGAAGTGTG	3180
AGGAGAGCAG CACCCCAGGA ACCACCGCAG CCAGCATGCC CCCGTTTGAC GAATGACAGG	3240
AAGATTGTTG AAAGCCATGA GGGAAAAAAT AAACCCCAAGT TTTGAATCAC CTACCTTCAC	3300
CATCTGTATA TACAAAGAAT TTTTCGGAGC TTGTTTTATT TGCTATAGAA AACAATACAG	3360
AGCTTTTGGG AATGGAATCA CTGATTTTCA GTCTTTTCCA TTTCTTTCCT CCTAGAATCT	3420
GTGATCTGAG GGTATAAAGA CATTTCCACC AAGTTTGAGC CCTCAAAATG TCCTGATTAC	3480
AATGCTGTCT GTCCAACGTC CTGTTCAATA AAAGTAAACT CAGCAGAAAA A	3531

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 7:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 - (A) LÄNGE: 13 Aminosäuren
 - (B) ART: Aminosäure
 - (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 - (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 7:

His	Glu	Phe	Gln	Ala	Phe	Met	Lys	Asn	Gly	Lys	Leu	Phe
1				5					10			

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 8:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 - (A) LÄNGE: 13 Aminosäuren
 - (B) ART: Aminosäure
 - (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 - (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 8:

Ser	Glu	Tyr	Arg	Lys	Ser	Arg	Lys	Asn	Gly	Arg	Leu	Phe
1				5					10			

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 9:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 13 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 9:

Asp Asp Phe Lys Lys Gly Glu Arg Asp Gly Asp Phe Ile
1 5 10

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 10:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 13 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 10:

Ser Glu Phe Arg Asp Gln Val Arg Asn Gly Thr Leu Ile
1 5 10

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 11:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 13 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 11:

Ser Ala Phe Arg Pro Phe Val Arg Asn Gly Arg Leu Gly
1 5 10

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 12:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 13 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 12:

Ser Glu Tyr Arg His Tyr Val Arg Asn Gly Arg Leu Pro
1 5 10

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 13:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 13 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 13:

Lys Glu Tyr Glu Lys Gln Val Arg Asn Gly Arg Leu Phe
1 5 10

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 14:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 13 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 14:

Asp Glu Phe Arg Arg Leu Leu Gln Asn Gly Lys Leu Phe
1 5 10

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 15:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 13 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 15:

Ser Gln Tyr Gln Asn Gln Ala Lys Asn Gly Ile Leu Phe
1 5 10

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 16:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 13 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 16:

Ala	Glu	Tyr	Arg	Glu	Gln	Met	Lys	Asn	Gly	Arg	Leu	Ser
1				5					10			

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 17:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 13 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 17:

Asn	Glu	Tyr	Arg	Lys	Leu	Val	Arg	Asn	Gly	Lys	Leu	Ala
1				5					10			

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 18:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 13 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 18:

Asp	Glu	Phe	Arg	Ser	Gln	Met	Lys	Asn	Gly	Lys	Leu	Ile
1				5					10			

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 19:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 18 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 19:

Pro	Gln	Asp	Lys	Lys	Phe	Phe	Gln	Ser	Leu	Asp	Gly	Ile	Met	Phe	Ile
1				5					10					15	

Asn Lys

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 20:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 18 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 20:

Thr	Arg	Glu	Asn	Asp	Pro	Ile	Gln	Gly	Pro	Asp	Gly	Lys	Met	His	Gly
1				5					10					15	

Asn Thr

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 21:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 18 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 21:

Thr	Arg	Glu	Asn	Asp	Pro	Val	Leu	Gly	Pro	Asp	Gly	Lys	Thr	His	Gly
1				5					10					15	

Asn Lys

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 22:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 18 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 22:

Thr	Arg	Glu	His	Asn	Pro	Val	Arg	Gly	Pro	Asp	Gly	Lys	Met	His	Gly
1				5					10					15	

Asn Lys

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 23:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 18 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 23:

Thr	Arg	Glu	Ser	Asp	Pro	Val	Arg	Gly	Pro	Asp	Gly	Arg	Met	His	Gly
1				5					10					15	
Asn Lys															

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 24:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 18 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 24:

Thr	Arg	Glu	Asn	Asp	Pro	Ile	Glu	Gly	Leu	Asp	Gly	Lys	Ile	His	Gly
1				5					10					15	
Asn Thr															

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 25:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 18 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 25:

Thr	Arg	Glu	Asn	Asp	Pro	Ile	Arg	Gly	Pro	Asp	Gly	Lys	Met	His	Gly
1				5					10					15	
Asn Leu															

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 26:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 (A) LÄNGE: 18 Aminosäuren
 (B) ART: Aminosäure
 (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 26:

Thr Arg Glu Asn Asp Pro Val Arg Gly Pro Asp Gly Lys Thr His Gly
1 5 10 15

Asn Lys

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 27:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 (A) LÄNGE: 18 Aminosäuren
 (B) ART: Aminosäure
 (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 27:

Thr Arg Glu Asn Asp Pro Ile Gln Gly Pro Asp Gly Lys Val His Gly
1 5 10 15

Asn Thr

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 28:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 18 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 28:

Thr Arg Glu Ser Asp Pro Val Arg Asp Ala Asp Gly Lys Ser Tyr Asn
1 5 10 15

Asn Gln

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 29:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 18 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 29:

Thr Arg Glu Ser Asp Pro Val Arg Gly Pro Asp Gly Lys Thr His Gly
1 5 10 15
Asn Lys

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 30:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 2 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 30:

Ala Thr
1

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 31:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 2 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 31:

Ala Leu
1

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 32:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 2 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 32:

Ala Met
1

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 33:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 2 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 33:

Ser Met
1

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 34:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 2 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 34:

Thr Met
1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 98/08424

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 C12N15/12 C12N15/11 C07K14/81 C07K16/38 A61K31/70 A61K38/57 A61K48/00 G01N33/68 C07H21/04		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 C07K C12N A61K G01N C07H		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 300 459 A (MOCHIDA PHARM CO LTD) 25 January 1989 see claims; examples ---	1, 9, 10, 12, 14
A	WO 95 02055 A (LASKOWSKI MICHAEL ; ANDERSON STEPHEN (US)) 19 January 1995 see SeqID 13 see claims; figures 1-3; examples ---	1
A	WO 97 15670 A (ARRIS PHARM CORP) 1 May 1997 see claims; figures -----	1
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
Date of the actual completion of the international search <div style="text-align: center; font-weight: bold;">25 May 1999</div>		Date of mailing of the international search report <div style="text-align: center; font-weight: bold;">02/06/1999</div>
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer <div style="text-align: center; font-weight: bold;">Fuhr, C</div>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/08424

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0300459	A	25-01-1989	JP 1027473 A	30-01-1989
WO 9502055	A	19-01-1995	AU 7257994 A	06-02-1995
WO 9715670	A	01-05-1997	AU 7476296 A	15-05-1997

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In ationales Aktenzeichen
PCT/EP 98/08424

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C12N15/12 C12N15/11 C07K14/81 C07K16/38 A61K31/70
A61K38/57 A61K48/00 G01N33/68 C07H21/04

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07K C12N A61K G01N C07H

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 300 459 A (MOCHIDA PHARM CO LTD) 25. Januar 1989 siehe Ansprüche; Beispiele ---	1,9,10, 12,14
A	WO 95 02055 A (LASKOWSKI MICHAEL ;ANDERSON STEPHEN (US)) 19. Januar 1995 siehe SeqID 13 siehe Ansprüche; Abbildungen 1-3; Beispiele ---	1
A	WO 97 15670 A (ARRIS PHARM CORP) 1. Mai 1997 siehe Ansprüche; Abbildungen -----	1

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

25. Mai 1999

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

02/06/1999

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Fuhr, C

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/08424

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 0300459	A	25-01-1989	JP	1027473 A	30-01-1989
WO 9502055	A	19-01-1995	AU	7257994 A	06-02-1995
WO 9715670	A	01-05-1997	AU	7476296 A	15-05-1997

